PATENT COOPERATION TREATY

	From the INTERNATIONAL BUREAU	
PCT	То:	
NOTIFICATION OF ELECTION (PCT Rule 61.2)	United States Patent and Trademark Office (Box PCT) Crystal Plaza 2 Washington, DC 20231 ETATS-UNIS D'AMERIQUE	
Date of mailing: 06 February 1997 (06.02.97)	in its capacity as elected Office	
International application No.: PCT/EP96/03093	Applicant's or agent's file reference: 12615P WO	
International filing date: 15 July 1996 (15.07.96)	Priority date: 14 July 1995 (14.07.95)	
Applicant: ENDL, Josef et al		
1. The designated Office is hereby notified of its election made with the International preliminar 16 October 19 in a notice effecting later election filed with the International preliminar 16 October 19 in a notice effecting later election filed with the International preliminar 16 October 19 in a notice effecting later election filed with the International preliminar 16 October 19 in a notice effecting later election filed with the International preliminar 16 October 19 in a notice effecting later election filed with the International preliminar 16 October 19 in a notice effecting later election filed with the International preliminar 16 October 19 in a notice effecting later election filed with the International preliminar 16 October 19 in a notice effecting later election filed with the International preliminar 16 October 19 in a notice effecting later election filed with the International preliminar 16 October 19 in a notice effecting later election filed with the International preliminar 16 October 19 in a notice effecting later election filed with the International preliminar 19 in a notice effecting later election filed with the International preliminar 19 in a notice effecting later election filed with the International preliminar 19 in a notice effecting later election filed with the International preliminar 19 in a notice effecting later election filed with the International preliminar 19 in a notice effecting later election filed with the International Preliminary 19 in a notice effecting later election filed with the International Preliminary 19 in a notice effecting later election filed with the International Preliminary 19 in a notice effecting later election filed with the International Preliminary 19 in a notice effecting later election filed with the International Preliminary 19 in a notice effecting later election filed with the International Preliminary 19 in a notice effecting later election filed with the International Preliminary 19 in a notice election filed with the International Preli	y Examining Authority on: 96 (16.10.96) national Bureau on:	
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer:	

J. Zahra

Telephone No.: (41-22) 730.91.11

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

b C8) 981824 FATENT COOPERATION TREA.Y

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION CONCERNING DOCUMENT TRANSMITTED

United States Patent and Trademark Office

(Box PCT) Crystal Plaza 2 Washington, DC 20231 **ETATS-UNIS D'AMERIQUE**

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 17 March 1998 (17.03.98)

International application No. PCT/EP96/03093

International filing date (day/month/year) 15 July 1996 (15.07.96)

Applicant

BOEHRINGER MANNHEIM GMBH et al

The International Bureau transmits herewith the following documents and number thereof:

copy of the English translation of the international preliminary examination report (Article 36(3)(a))

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

A. Karkachi

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

て- (

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

1 64,50

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

	EITERES DRGEHEN	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)
	ternationales Anmeldedatum	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
	~ag Monat Jahr) 5/07/1996	14/07/1995
nternationale Patentklassifikation (IPK) oder n	ationale Klassifikation und I	PK
С	12N9/88	
Anmelder		
BOEHRINGER MANNHEIM GMBH et	al.	
Behörde erstellt und wird dem Anmelde	er gemäß Artikel 36 übermit	er internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten telt. Blich dieses Deckblatts.
Außerdem liegen dem Bericht AN Zeichnungen, die geändert wurden menen Berichtigungen (siehe Regel	LAGEN bei; dabei handelt und diesem Bericht zugrund 170.16 und Abschnitt 607 de	es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/od e liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenom r Verwaltungsrichtlinien zum PCT)
Diese Anlagen umfassen insgesamt		L. A. D. Live
3. Dieser Bericht enthält Angaben und di	e entsprechenden Seiten zu f	olgenden Punkten:
I \overline{X} Grundlage des Berichts		
[] Priorität		
III Keine Erstellung eines Gutz	achtens über Neuheit, erfinde	erische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
IV Mangelnde Einheitlichkeit d		
V Begründete Feststellung na gewerblichen Anwendbarke	ch Artikel 35(2) hinsichtlich eit; Unterlagen und Erklärun	der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gen zur Stützung dieser Feststellung
VI Bestimmte angeführte Unte	erlagen	
VII Bestimmte Mängel der inte		
–	ur internationalen Anmeldur	
•		
Datum der Einreichung des Antrags	Datu	m der Fertigstellung dieses Berichts
16/10/1996		1 5 OCT 1997
Name und Postanschrift der mit der internation	nalen vorläufigen Bevo	llmächtigter Bediensteter
Prüfung beauftragten Behörde Europäisches Patentamt		Hillebrand
D-80298 München Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 52365	S6 enmu d	G. Hillenbrand
Tel. (+49-89) 2399-0, 1x: 52363 Fax: (+49-89) 2399-4465	Tel.	C. I INTOTIDI ATIO

Internationales Aktenzeichen PCT/EP96/03093

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

4

 Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (Ersatzblät Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Ben nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten.) 	
$[oldsymbol{ imes}]$ der internationalen Anmeldung in der ursprünglich ein	ngereichten Fassung.
[] der Beschreibung, Seite/n	, in der ursprünglich eingereichten Fassung.
	, eingereicht mit dem Antrag.
Seite/n	, eingereicht mit Schreiben vom
Seite/n	, eingereicht mit Schreiben vom
[] der Ansprüche, Nr	, in der ursprünglich eingereichten Fassung.
	, in der nach Artikel 19 geänderten Fassung.
Nr	
Nr	, eingereicht mit Schreiben vom
Nr	, eingereicht mit Schreiben vom
[] der Zeichnungen, Blatt/Abb.	, in der ursprünglich eingereichten Fassung.
Blatt/Abb	, eingereicht mit dem Antrag.
Blatt/Abb	, eingereicht mit Schreiben
	VOM
Blatt/Abb	, eingereicht mit Schreiben
a lucium de l'adamment aind falleande Unterlagen fortgefall	vom
2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefall [] Beschreibung: Seite	
[] Ansprüche: Nr.	
[] Zeichnungen: Blatt/Abb.	
[] Belommigen. Didec/ADD.	
 Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über d eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)). 	
4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:	

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

٧.	-	l 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfind gen und Erläuterungen zur Stützung dieser Pe	
1.	FESTSTELLUNG		
	Neuheit	Ansprüche	
	Erfinderische Tätigkeit	Ansprüche	
	Gewerbliche Anwendbarkeit	Ansprüche 1-51Ansprüche	

2. UNTERLAGEN UND ERLÄUTERUNGEN

1

Dokument (1): WO-A-95/07992 Dokument (2): WO-A-94/12529 Dokument (3): EP-A-0519 469

Dokument (4): Chen, SL. et al. (1992), J. Autoimmun., 7 (5), 635-641.

1). Im Hinblick auf das Ergebnis des Internationalen Recherchenberichts wird der Gegenstand der vorliegenden Patentansprüche nicht als neu angesehen (Artikel 33.2 PCT).

Alle oben genannte Dokumente beschreiben bereits eine Vielzahl von isolierten Peptiden oder Peptid-Derivate, die sich von der bereits bekannten Glutaminsäure-Decarboxylase (GAD65) ableiten. So offenbart D1 bereits rekombinant hergestellte humane GAD sowie Peptidfragmente davon. Wie die Anmelderin richtig feststellt, zeigen einige der beschriebenen GAD Peptide große Ähnlichkeiten bzw. Teilidentitäten zu den Sequenzen der

•

vorliegenden Anmeldung (so z.B. die Sequenz 17 aus belle 11 in D1 zu der Aminosäuresequenz gemäß Anspruch 1 (b) - von 20 AS sind 19 AS identisch !!! -Aminosäuresequenz 37 aus Tabelle 11 von D1 mit der Aminosäuresequenz gemäß Anspruch 1 (g) - von 20 AS sind Da der Wortlaut des Anspruchs 1 AS identisch. auch Teilbereiche der explizit Aminosäuresequenzen (a)-(g) mit einer Länge von mindestens 6 Aminosäuren um-1 (i) unter auch noch faßt, sowie ferner Aminosäuresequenzen beansprucht werden, die eine im wesentlichen äguivalente Spezifität oder/und Affinität der Bindung an MHC-Moleküle wie die in (a)-(g) dargestellten Aminosäuresequenzen zeigen, ist der Gegenstand des vorliegenden Anspruchs 1 klar und eindeutig nicht neu.

Die <u>Patentansprüchen 2-51</u> sind entweder direkt oder indirekt auf den eindeutig nicht neuen <u>Anspruch 1</u> rückbezogen worden und stellen daher im Gegensatz zur Auffassung der Anmelderin keine vollkommen unabhängige Ansprüche dar (in diesem Falle würde auch ein Einwand wegen mangelnder Einheitlichkeit erhoben werden). Zur Zeit ist absolut nicht ersichtlich, welche der in den <u>Ansprüchen 2-51</u> genannten Vielzahl von verschiedenen Merkmalen, die jedoch oft nur geringfügigen Modifikationen des Hauptanspruches darstellen, als neu gegenüber dem breiten Stand der Technik angesehen werden könnten.

Aus den bereits oben genannten Gründen (die überaus breite Anspruchsdefinition im Teil (h) und (i) des Anspruchs 1 ist der Gegenstand des Anspruchs 1 und der darauf rückbezogenen Ansprüche 2-51 auch nicht neu im Hinblick auf die Lehre von D3 (siehe die Ansprüche 1-6), sowie von D2 (siehe die Ansprüche) und D4 (siehe die dort genannten Peptide 247-266, 509-528 und 524-543). Bei der vorliegenden klaren Sachlage erübrigt es sich auch noch detailliert auf diese weiteren neuheitschädlichen Dokumente einzugehen.

Selbst wenn jedoch der beanspruchte Gegenstand von 2). Anmelderin durch Streichung des Teils (h) und (i) des Anspruchs 1 klar vom Stand der Technik abgegrenzt damit neu wäre, bestehen erhebliche Bedenken hinsichtlich der erfinderischen Tätigkeit des Anmeldungsgegenstandes im Hinblick auf den genannten Stand der Technik, (z.B. D1) der u.a. ausführlich und detailliert die Verwendung von GAD65 Peptiden für die Diagnose und die Behandlung von Autoimmunerkrankungen beschreibt. Dabei ist anzumerken, daß sich das Fragment des Anspruchs 1 (b) nur unwesentlich von dem aus D1 bekannten Fragment 17 (siehe in D1 Tabelle 11) unterscheidet (am N-terminalen Ende zusätzlich Ser, am C-terminalen Ende fehlt Gly). Solch eine geringfügige Modifikation eines bekannten Peptids, die offensichtlich scheinbar lediglich kosmetischer Natur ist, liegt durchaus im handwerklichen Können des Durchschnittfachmannes und erfordert daher keine erfinderische Tätigkeit.

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

VI. Bestimmte ange	führte Unter	:Lagen
--------------------	--------------	--------

1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

Anmeldenr. Patentnr.		fentlichungsdatum ng/Monat/Jahr)	Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)	Prioritātsdatum (zu Recht beansprucht) (Tag/Monat/Jahr)
WO-A-96/	26218	29.08.96	20.02.96	20.02.1995
				04.09.1995
EP-A-0 6	65 289	02.08.95	20.01.95	20.01.1994
				04.02.1994
				24.05.1994

2. Nicht-schriftliche Offenbarung (Regel 70.9)

Art der nicht-schriftlichen. Offenbarung Datum der nicht-schriftlichen
Offenbarung
(Tag/Monat/Jahr)

Datum der schriftl. Offenbarung, die sich auf die nicht-schriftl. Offenbarung bezieht (Tag/Monat/Jahr) VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

- Der vorliegende <u>Anspruch 1</u> sollte dahingehend klargestellt werden, daß es sich um autoreaktive Peptide aus der humanen Glutaminsäure-Decarboxylase (GAD) handelt.
- Der schwammige und unpräzise Ausdruck "im wesentlichen 2. äquivalente Spezifität oder/und Affinität der Bindung an MHC-Moleküle" ist ungeeignet um den Anmeldungsgegenstand klar und eindeutig zu definieren und um den Anmeldungsgegenstand eindeutig vom genannten Stand der Technik ab-Falls die Anmelderin diesen unpräzisen Ausim Lichte der Beschreibung anders interpretiert haben möchte, sollte Sie den entsprechende Teil der Beschreibung (z.B. Seite 7, 2. Absatz bis Seite 8, 1. satz) mit in den Hauptanspruch aufnehmen um somit mögligenannten Einwänden cherweise den oben zu tragen. In der jetzigen Form genügt der Anspruch 1, sowie die darauf direkt oder indirekt rückbezogenen Ansprüche 2-51 jedoch nicht den Erfordernissen des Artikels 6 PCT.
- 3. Die Anmelderin wird darauf aufmerksam gemacht, daß Ihre Eingabe vom 18/08/97 zu spät eingereicht wurde (ca. einen Monat nach der Deadline (14/07/97) für einen zweiten 408) und daher ein zweiter 408 im vorliegenden Falle aus zeitlichen Gründen leider nicht mehr übersendet werden konnte.

Formblatt PCT/IPEA/409 (Blatt 6) (Januar 1994)

PATENT COOPERATION TREATY

Translation

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

\supset	
· · ·	
نــــــ	

Applicant's or agent's file reference 12615P WO		tification of Transmittal of International ary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No.	International filing date (day/month/year	r) Priority date (day/month/year)
PCT/EP96/03093	15 July 1996 (15.07.1996)	14 July 1995 (14.07.1995)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC		
C12N 9/88, C07K 16/40, G01	IN 33/564, C12N 15/07	
Applicant E	BOEHRINGER MANNHEIM GM	вн
This international preliminary exa Authority and is transmitted to the a	amination report has been prepared by applicant according to Article 36.	this International Preliminary Examining
2. This REPORT consists of a total of	sheets, including this cov	er sheet.
This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).		
These annexes consist of a t	total of sheets.	
3. This report contains indications relating to the following items:		
I Basis of the report		
II Priority		
- -	t of opinion with regard to novelty, invent	ive step and industrial applicability
IV Lack of unity of in		
Reasoned statemer		lty, inventive step or industrial applicability;
VI Certain documents	s cited	•
VII Certain defects in	the international application	
·	ons on the international application	
		
Date of submission of the demand	Date of completi	on of this report
16 October 1996 (16.10).1996)	5 October 1997 (15.10.1997)
Name and mailing address of the IPEA/EP European Patent Office D-80298 Munich, Germany	Authorized office	भारता करता है। भारता करता करता करता करता करता करता करता
Facsimile No. 49-89-2399-4465	Telephone No. 4	19-89-2399-0

International application No.

PCT/EP96/03093

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

I. Basis of the report				
1. This report has been drawn on the basis of (Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.):				
the in	ternational application as originally filed	i.		
the de	escription, pages	, as originally filed,		
	pages	, filed with the demand,		
	pages	, filed with the letter of,		
	pages	, filed with the letter of		
the cl	aims, Nos.	, as originally filed,		
	Nos.	, as amended under Article 19,		
	Nos			
	Nos	, filed with the letter of,		
	Nos	, filed with the letter of		
the dr	rawings, sheets/fig	, as originally filed,		
	sheets/fig	, filed with the demand,		
[sheets/fig	, filed with the letter of,		
·	sheets/fig	, filed with the letter of		
2. The amendments	have resulted in the cancellation of:			
the de	escription, pages	_		
the cl	laims, Nos.			
1 =	rawings, sheets/fig	•		
	S			
3. This report to go beyon	t has been established as if (some of) the nd the disclosure as filed, as indicated in	amendments had not been made, since they have been considered the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).		
4. Additional observ	vations, if necessary:			
	•			
Ì				
·				
	•			
		·		

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

national application No.
PCT/EP 96/03093

v.	Reasoned statement under Article 3 citations and explanations supporting	5(2) with regard to no	ovelty, inventive step or industrial applic	ability;
1.	Statement			
	Novelty (N)	Claims		YES
		Claims	1-51	NO
	Inventive step (IS)	Claims		YES
		Claims	1-51	NO
	Industrial applicability (IA)	Claims	1-51	YES
		Claims		NO

2. Citations and explanations

Document D1 = WO-A-95/07992

Document D2 = WO-A-94/12529

Document D3 = EP-A-0 519 469

Document D4 = Chen, SL. et al. (1992), Autoimmun., 7 (5) 635-641.

1. In the light of the International Search Report, the subject of the present patent claims is not considered novel (PCT Article 33(2)).

All the above-mentioned documents already describe a multiplicity of isolated peptides or peptide derivatives that derive from already known glutamic acid decarboxylase (GAD65). D1 already discloses recombinantly produced human GAD as well as peptide fragments thereof. As the applicant quite rightly notes, some of the described GAD peptides are very similar or have parts identical to the sequences in the present application (e.g. sequence 17 from D1, table 11 is identical to the amino-acid sequence according to claim 1(b) where 19 ASs out of 20 are identical !!! - and in amino-acid sequence 37 in D1,

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

PCT/EP 96/03093

table 11 where 18 of the 20 ASs given are identical to those given in claim 1(g)). As the wording of claim 1(h) explicitly also includes amino-acid sequences (a) to (g) with a length of at least 6 amino-acids, and as amino-acid sequences are also claimed in 1(i) that display an essentially equivalent specificity and/or affinity for bonding with MHC molecules as do the amino-acid sequences presented in (a) to (g), the subject of the present claim 1 is clearly and unequivocally not novel.

Patent claims 2 to 51 refer either directly or indirectly to the unequivocally not novel claim 1 and hence, contrary to the opinion of the applicant, do not constitute wholly independent claims (in this respect, the invention could be said to lack unity). It is currently impossible to see which of the many different features mentioned in claims 2-51, and which often contain but minor modifications of the independent claim, could be considered novel over the wide-ranging prior art.

For the above-mentioned reasons (the extremely broad claim definitions in parts (h) and (i) of claim 1), the subject of claim 1 and of claims 2 to 51 that refer back thereto is not novel over the teachings of D3 (see claims 1 to 6), or of D2 (see claims) and D4 (see peptides 247-266, 509-528 and 524-543 cited therein). Given the clear situation that results therefrom, it would be superfluous to examine these precursor documents in any greater detail.



International application No.
PCT/EP 96/03093

Even if the applicant were clearly to distinguish 2. the claimed subject from prior art by deleting parts (h) and (i) of claim 1, there would still remain considerable misgivings about the inventiveness of the subject of the application in the light of prior art (e.g. D1) which, inter alia, describes in great and thorough detail the use of GAD65 peptides in the diagnosis and treatment of auto-immune diseases. It should, in this respect, be noted that the fragment of claim 1(b) differs only to an insignificant extent from fragment 17 that is known from D1 (see D1, Table 11) (with additional Ser on the N-terminal end and no Gly on the C-terminal end). Such a minor modification of a known peptide, and which is apparently of a merely cosmetic nature, certainly falls with in the normal scope of knowledge of an average person skilled in the art and therefore requires no inventive step.

PCT/EP96/03093

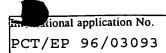
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

in published document	2 (1111)		•
Application No. Patent No.	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim (day/month/year)
WO-A-96/26218	29 August 1996 (29.08.1996)	20 February 1996 (20.02.1996)	20 February 1995 (20.02
			04 September 1995 (04.0
EP-A-O 665 289	02 August 1995 (02.08.1995)	20 January 1995 (20.01.1995)	20 January 1994 (20.01.
			04 February 1994 (04.02
			24 May 1994 (24.05.1

ı	2. Non-written disclosures (Rule 70.9)	•	
Ī	2. Hon william and robust of france very		Date of written disclosure
	Kind of non-written disclosure	Date of non-written disclosure	referring to non-written disclosure
		(day/month/year)	(day/month/year)
ı			

INTERNATIONAL PREL

AKY EXAMINATION REPORT



VIII. Certain observations n the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

- 1. It should be made thoroughly clear that the present claim 1 concerns auto-reactive peptides of human glutamic acid decarboxylase (GAD).
- The woolly and imprecise expression "of essentially 2. equivalent specificity and/or affinity to bond with MHC molecules" is unsuited to clearly and unequivocally defining the subject of the application and distinguishing it unmistakably from Should the applicant have wished to interpret this imprecise expression differently in the light of the description, it should have included the relative part of the description (e.g. page 7, 2nd paragraph to page 8, 1st paragraph) in the independent claim in order possibly to take account of the above-mentioned objections. present form, claim 1 and claims 2 to 51 that directly or indirectly refer back to it do not meet the requirements of PCT Article 6.
- The attention of the applicant is drawn to the fact that its submission of 18/8/97 was filed too late (about 1 month after the deadline (14/7/97) for a second 408) and so a second 408 could unfortunately no longer be submitted for time reasons.